

Les antibiotiques

Module de : Pharmacologie

D'après les cours de Mme.Bensegueni

2010-2011©B_Integra

ANTIBIOTHÉRAPIE VÉTÉRINAIRE :

LES ANTIBIOTIQUES

1. Historique :

La découverte des antibiotiques revient à Sir FLEMING Alexander en 1929. Au cours d'examens de routine de cultures de staphylocoques en boîtes de Pétri au Saint Mary's hospital de Londres, il découvre le développement accidentel de certaines moisissures de *Pénicillium notatum* autour desquelles les colonies bactériennes ne cultivaient pas. Il émet l'hypothèse que ce champignon devait sécréter une substance nuisible à la croissance des staphylocoques et il a démontré que le bouillon filtré de ce champignon permet de reproduire ce phénomène, c'est donc une substance qui a diffusée dans le bouillon de culture et qui est responsable de ce phénomène d'antibiose. Il a donné à ce produit qui a pu empêcher la croissance de ces bactéries le nom de Pénicilline.

Un autre antibiotique a été isolé et purifié par la suite et par d'autres chercheurs : la Streptomycine, qui est introduite en thérapeutique pendant la Deuxième Guerre mondiale (1941).

Parallèlement, sont préparés, les sulfamides, le premier groupe d'antibactériens artificiels. Par la suite, de nombreux autres antibiotiques ont été isolés à partir de champignons inférieurs, mais aussi, et surtout des bactéries telluriques (genre Actinomycètes, Bacillus...) les plus productrices d'antibiotiques.

L'origine biologique des molécules d'antibiotiques s'explique par leur obtention après multiplication spontanée de bactéries ou de champignons ou après culture, on parle de nos jours, d'antibiotiques naturels, d'antibiotiques artificiels, obtenus totalement par synthèse ou semi-synthétiques.

2. Chronologie de la découverte des antibiotiques :

Les dates de découverte de quelques molécules d'antibiotiques naturelles sont rappelées dans le tableau suivant :

Micro-organisme	famille	molécule	Date de découverte
Pénicillium	Pénicillines	Pénicilline	1929
Streptomyces	Aminoglycosides	Streptomycine	1944
		Néomycine	1949
		Kanamycine	1957
		Tobramycine	1967
		Amikacine	1975
	Tétracyclines	Chlorotétracycline	1948
		Oxytétracycline	1949
	Quinolones	Acide nalidixique	1962
Céphalosporum	Macrolides	Chloramphénicol	1946
	Phénicolés	Érythromycine	1952
	Céphalosporines	Céphalotine	1954

3. Définition d'un antibiotique :

Un antibiotique est une substance antibactérienne d'origine biologique, c'est-à-dire, produite par des micro-organismes (champignons microscopiques et bactéries) ou obtenue par synthèse chimique et qui est capable d'inhiber spécifiquement la vitalité d'autres micro-organismes en inhibant un des mécanismes les mécanismes vitaux du germe.

***Propriétés requises pour un antibiotique :

L'antibiotique doit avoir les propriétés idéales suivantes :

- Une activité antibactérienne sélective et efficace sur l'agent pathogène. Il doit être bactéricide plutôt que bactériostatique.
- Les bactéries ne doivent pas développer de résistance à son action.
- Son efficacité ne doit pas être diminuée par les liquides physiologiques de l'organisme (les exsudats, les protéines plasmatiques et les enzymes tissulaires).
- Les concentrations plasmatiques en antibiotiques et par conséquent les concentrations du liquide céphalo-rachidien, les humeurs, les concentrations tissulaires doivent présenter un niveau maximal et le pic de concentration doit se maintenir pendant un temps relativement important.

4. Mode d'action des antibiotiques :

À la différence des antiseptiques et des désinfectants, les antibiotiques agissent en général de façon très spécifique sur certaines structures de la cellule bactérienne ; cette grande spécificité d'action explique pourquoi les antibiotiques sont actifs à très faible concentration. Cette action s'exerce selon les molécules sur des sites variés (figure) :

- **Sur la paroi bactérienne** : en inhibant la dernière étape de la biosynthèse du peptidoglycane (la « muréine » composant essentiel de la paroi bactérienne, qui confère à la bactérie sa forme et sa rigidité ce qui lui permet de résister à la forte pression osmotique intra cytoplasmique).

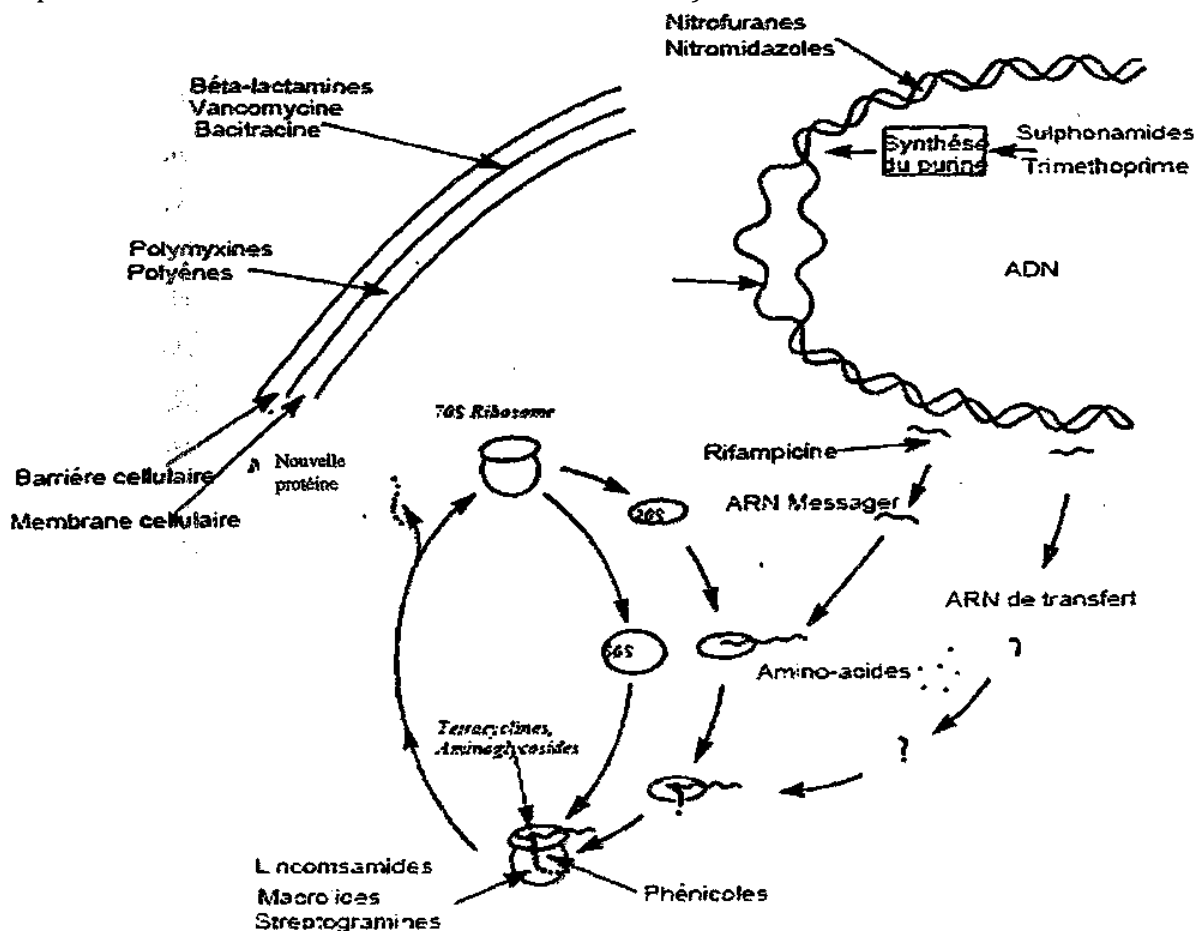
Les antibiotiques qui agissent sur la paroi entravent la synthèse du peptidoglycane par blocage d'une transpeptidase (enzyme qui relie les chaînes peptidiques de la structure de la muréine), cette enzyme se fixe sur l'antibiotique qui est un analogue stérique de la molécule sur laquelle elle se fixe normalement, ce qui bloque la synthèse de la paroi.

Ce processus se produit au cours de la multiplication, les bactéries continuent à se multiplier, mais avec une paroi incomplète, ce qui les rend fragiles et facilement détruites par le contact avec le milieu ambiant, avec l'antibiotique et les mécanismes de défenses de l'organisme comme la phagocytose qui devient très facile sur les bactéries sans paroi. Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi ne sont pas des antibiotiques toxiques, ce sont des antibactériens bien tolérés par l'organisme humain et animal, car ils agissent sur une structure spécifiquement bactérienne (puisque les cellules humaines et animales ne possèdent pas de paroi).

Tel est le mode d'action des antibiotiques de la famille des Bétalactamines : Pénicillines et Céphalosporines.

Les inhibiteurs du peptidoglycane sont des antibiotiques bactéricides.

- **Sur la membrane cellulaire** : en désorganisant sa structure et son fonctionnement, ce qui produit des graves troubles d'échanges électrolytiques avec le milieu extérieur.
- **Sur les ribosomes** : Le métabolisme bactérien s'effectue grâce à des enzymes biosynthétisées au niveau des ribosomes en inhibant ou en perturbant certaines étapes des biosynthèses essentielles à la vie bactérienne, ou la formation de protéines anormales.
- **Sur l'ADN** : en empêchant sa réplication et en inhibant la biosynthèse protéique.
- **Autres** : en agissant en tant qu'antimétabolites bactériens (c'est à dire au niveau des étapes du métabolisme intermédiaire des bactéries).



5. Classification des antibiotiques :

Les antibiotiques peuvent être classés, selon leur spectre d'action, leur type d'action, d'après leur origine, leur composition chimique, leur charge électrique et leur point d'attaque au niveau de la cible, c'est-à-dire le mode d'action, cette dernière reste la classification la plus adoptée.

5.1. Les antibiotiques qui agissent sur la paroi bactérienne, les inhibiteurs du peptidoglycane : sont des antibiotiques bactéricides.

5.1.1. Famille des Bétalactamines (sont des molécules qui possèdent un noyau Bétalactame) :

***Les Pénicillines :

Les antibiotiques

- Obtenues à partir de culture de *Pénicillium*.
- L'activité antibiotique s'exprime en unités internationales (UI) 1mg = 1650 UI.

****La Peni G : Benzylpenicilline :**

Propriétés pharmacologiques :

- C'est une pénicilline naturelle active beaucoup plus sur les Gram+ que les Gram -.
- La meilleure voie d'administration reste la voie intramusculaire, un peu moins la voie sous-cutanée.
- Par la voie orale, la Pénì G est fortement détruite par le suc gastrique, donc sa biodisponibilité est très faible.
- Son élimination sous forme active se fait principalement par l'urine, un peu moins par la bile et par la sueur.
- La Pénì G possède une élimination très rapide, sa demi-vie est de 3 h son action est donc très courte, ce qui limite de nos jours son utilisation, il y a actuellement plutôt recours à des molécules semi-synthétiques à action plus ou moins retard.

Indications :

- Affections à méningocoques, pneumocoques et gonocoques, indiquées donc dans le traitement des méningites, des affections respiratoires et génitales, infections à streptocoques, entérocoques et staphylocoques, indiquées dans le traitement des endocardites, otites, sinusites, mammites et infections intestinales.
- Si le malade n'a jamais été en contact avec la Pénicilline, il est obligatoire de réaliser le test cutané, la Pénì G et toutes les B.Lactamines peuvent être à l'origine de choc anaphylactique (phénomène observé surtout chez l'homme, les animaux sont moins sensibles, mais des cas d'allergie ont été signalés chez le chien et le chat).
- Compte tenu de l'élimination urinaire sous forme active, il est nécessaire de surveiller le malade à insuffisance rénale.

Principales molécules :

****Benzyl-Pénicilline-Procaïne : Bipenicilline — Procilline (ND...)**

Elle persiste au moins 12 h dans l'organisme, l'association avec la Procaïne (anesthésique local) allonge sa demi-vie et surtout élimine l'action douloureuse de la Pénicilline au point d'injection.

****Benzathine-Pénicilline : Extencilline (ND...)**

L'extencilline est une Pénicilline associée, possédant un spectre d'action très large, exploitée dans le traitement des endocardites chez l'homme.

****Clemizole — Pénicilline : Bellocilline (ND...)**

Le Clemizole est un antihistaminique, cette Peni est donc indiquée dans les infections associées aux réactions allergiques.

****Pénéthacilline : Bronchocilline (ND...)**

Antibiotique ayant une affinité particulière pour le tissu broncho-pulmonaire.
Antibiotique retrouvé à des taux élevés dans le lait sous forme active.

Ces deux sont parfaitement indiqués dans les affections respiratoires et les mammites.

****Phenoxymethyl-Penicilline : Peni V - Oracilline (ND...)**

C'est la Pénicilline orale, elle possède la particularité de résister au suc gastrique, c'est la forme idéale quand la voie buccale est nécessaire.

****Methicilline : Peni M - Flabelline - Peni-staph (ND...)**

Appelée Peni staph. Parfaitement indiquée dans les affections staphylococciques résistantes à la Peni naturelle.

****Cloxacilline : Orbenin - Stah-biotic (ND...)**

C'est une Peni très active contre les staphylocoques et ayant un fort passage dans le lait, fortement conseillée dans les mammites staphylococciques.

****Ampicilline — Aminopenicilline : Peni A - Totapen (ND...)**

****Amoxicilline : Amoxil (ND...)**

Ces deux antibiotiques sont utilisés avec succès en petite clinique chez les carnivores et en pédiatrie.

Ils possèdent un cycle entéro-hépatique important.

Activité appropriée sur les salmonelles et les colibacilles, donc conseillés dans le traitement des diarrhées d'origine infectieuse et les salmonelloses.

Les pénicillines semi-synthétiques sont très nombreuses, les nombres de molécules ne fait qu'augmenter de jour en jour, elles sont choisies à chaque parmi :

- Les moins toxiques.
- Les plus efficaces.
- Avec le moins de résistance.

*****Les Céphalosporines :**

- Obtenues à partir de culture de Céphalosporium.

Propriétés pharmacologiques :

- Dans leur mécanisme d'action, les céphalosporines agissent non seulement dans le blocage de la synthèse de la paroi, mais aussi activent des enzymes autolytiques qui entraînent la lyse de la paroi bactérienne déjà existante.
- Ce sont des molécules stables en milieu gastrique.
- Conseillées dans les infections résistantes à la Pénicilline et chez les sujets qui en sont allergiques.
- Les céphalosporines sont initialement divisées en 3 générations en fonction de leur mode d'action.
- Possèdent un spectre très large, une très bonne diffusion dans les séreuses, traversent la barrière hématoencéphalique, ils fournissent une excellente

couverture antibiotique, mais en raison de leur coût élevé, ils ne sont pas considérés en médecine vétérinaire.

5.2. Les antibiotiques qui agissent sur la synthèse des protéines :

5.2.1. Famille des Aminosides ou Amino-glucosides :

Propriétés pharmacologiques :

- Les molécules d'aminosides passent à travers la paroi grâce à des sites récepteurs (dont la localisation précise et la structure restent encore indéterminées).
- Les molécules d'aminosides traversent la paroi en un premier temps grâce à un transport spécifique nécessitant un apport d'oxygène, ce qui explique l'inefficacité des aminosides sur les souches anaérobies, ce passage entraînera déjà des dommages importants créant des fissures par lesquelles les molécules d'aminosides pourraient diffuser en masse, et ce, dans un deuxième temps.
- À l'intérieur de la bactérie, les aminosides se fixent sur les ribosomes bactériens et troublent le décodage de l'ARN messager, **ils sont donc fortement bactéricides.**
- Ils ont un excellent spectre sur la plupart des aérobie.
- Leur absorption digestive est très faible, ce qui oblige leur utilisation par la voie parentérale.
- Leur élimination est principalement rénale, mais ils sont reconnus néphrotoxiques, donc à proscrire chez l'insuffisant rénal.
- Certaines molécules sont ototoxiques (provoquent la surdité).

****Streptomycine :**

- Obtenue à partir de culture de Streptomyces.
- C'est l'un des principaux antibiotiques utilisés dans le traitement de la tuberculose aiguë chez l'homme, dans les méningites et les pneumonies.
- Chez l'animal, la streptomycine est utilisée dans le traitement de la mammites streptococcique. (sous forme de préparations locales en tubes injecteurs).
- **La Streptomycine est à proscrire chez le chat, le dindon et le pigeon.**

*** Dihydrostreptomycine — DHS :**

C'est un dérivé simple de la streptomycine, il est utilisé particulièrement en Apiculture (lors du nourrissage des abeilles).

La DHS ajoutée au sirop a une action favorable contre la loque européenne (affection du couvain c'est-à-dire des abeilles pendant le stade larvaire, causée par Bacillus et Steptococcus).

**** Gentamycine :**

- Produite à partir d'Actinomyces.

Propriétés pharmacologiques :

- Spectre d'action large aussi bien aux Gram+ qu'aux Gram -.

- S'élimine parfaitement par la voie rénale sous forme active, sans être pour autant néphrotoxiques, elle est donc parfaitement conseillée dans les infections rénales.
- Très bien tolérée chez l'homme et chez toutes les espèces domestiques.

****Kanamycine :**

- Produite à partir de Streptomyces.

Propriétés pharmacologiques :

- C'est un parfait aminoside pour les associations aux pénicillines, donne un excellent synergisme dans les affections à germes multiples.
- Bonne tolérance chez l'homme et chez l'animal.

****Néomycine :**

- Produite à partir de Streptomyces.

Propriétés pharmacologiques :

- Absorbée par la bouche, elle franchit difficilement la muqueuse intestinale. Tout en restant active ce qui permet son utilisation dans les infections digestives.
- Elle est toxique pour le rein, ce qui limite son utilisation par la voie parentérale.
- La néomycine n'est destinée finalement qu'au tube digestif et aux voies locales, sous forme de pommade dermique, pommade ophtalmique, en injections intramammaires.

****Spectinomycine :**

C'est un aminoside à toxicité faible, bactériostatique, très utilisé en pathologie gastro-intestinale et respiratoire chez la volaille.

Il est à retenir que :

- Les Aminosides sont en général néphrotoxiques et ototoxiques à l'exception de la Gentamycine.
- La Streptomycine à ne jamais utiliser chez le chat.

5.2.2. Famille des Macrolides :

Propriétés pharmacologiques :

- Les Macrolides inhibent la synthèse protéique par liaison aux ribosomes à raison d'une molécule d'antibiotique/unité ribosomale, la perturbation du décodage ici donc très forte.
- Élimination surtout biliaire, cependant une proportion est éliminée sous forme active par la salive, cette élimination est exploitée chez l'homme et les carnivores dans les infections buccopharyngées.
- Élimination assez importante dans le lait, d'où son utilisation dans le traitement des mammites aiguës.
- Les Macrolides sont des antibiotiques très faiblement toxiques, donc préférés dans les traitements prolongés.

***Les Macrolides strictes :

**Spiramycine :

- C'est le macrolide le moins toxique, utilisé en pratique vétérinaire chez toutes les espèces domestiques et introduit comme additif alimentaire dans les prémélanges chez les animaux de rente.
- En médecine humaine, la Spiramycine est utilisée dans le traitement de la Toxoplasmose.

**Érythromycine :

- Spectre d'action très large, l'Érythromycine est active contre les Gram+ et les Gram-.
- Bonne absorption digestive et très bonne diffusion dans le parenchyme mammaire.

**Tylosine : Tylan (ND)

- C'est le Macrolide spécifiquement vétérinaire.
- Se concentre rapidement dans presque tous les tissus, retrouvé sous forme active dans le lait et les œufs.
- Utilisé chez toutes les espèces sans exception, avec une très bonne tolérance.

*** Macrolides apparentés :

Ils sont appelés ainsi parce qu'ils sont apparentés aux Macrolides par leur type d'action et non pas par leur composition.

**Staphylomycine :

- C'est l'antibiotique le plus utilisé en application locale et en injections intra mammaires dans les mammites staphylococciques.

5.2.3. Famille des Tétracyclines :

- Obtenues par culture de Streptomyces.

Propriétés pharmacologiques :

- Les T4Cy sont largement utilisées en médecine vétérinaire, ce sont des antibiotiques de choix, en petite clinique chez les carnivores et les ruminants.
- Leur activité antibactérienne est très élevée, ils se concentrent fortement dans la cellule bactérienne.
- Leur absorption dans le tube digestif est irrégulière, incomplète, une partie demeure dans l'intestin et peut provoquer des modifications de la flore saprophyte, pour cela ils sont à proscrire chez le cheval et le lapin, leur administration surtout par la voie orale provoque des entérites graves, voire mortelles par inhibition de la flore caecale.
- Ils diffusent dans tous les liquides sauf le LCR.
- Les T4Cy possèdent un pouvoir **chélateur vis-à-vis du calcium**, ils perturbent le développement osseux et dentaire de l'enfant et du fait de leur passage à travers la

hématoplacentaire, ils sont à proscrire chez la femme enceinte (risque de perturbation de la dentition lactéale) et à proscrire chez l'enfant de moins de 8 ans.

- En raison de leur nature huileuse, leur administration par la voie I.V est interdite, ne sont destinés qu'à la voie I.M et à un degré moindre à la voie intrapéritonéale.

Les principales molécules utilisées dans la médecine vétérinaire, exploitées surtout dans le traitement des mammites et des inérites sont :

***Chlortetracycline : Auréomycine (ND).**

***Oxytétracycline : Terramycine (ND).**

5.2.4. Famille du Chloramphénicol :

- Obtenues par culture de Streptomyces.
- Très utilisé chez les animaux à cause de son spectre large, son coût bas et sa faible toxicité.
- Très bonne diffusion dans tous les tissus et surtout dans le LCR.
- Se distribue dans l'organisme par le sang et la lymphe, ce qui permet d'atteindre les micro-organismes qui se concentrent dans les ganglions.
- Mais la toxicité du Chloramphénicol est très élevée chez l'homme, il est reconnu hématotoxique, trouble la formule sanguine et cause des anémies graves, il n'est réservé chez l'homme que dans les cas de méningites sévères.
- Parmi les animaux, l'espèce la plus sensible est le chat, particulièrement le chaton qui manifeste des troubles de l'hématopoïèse, son administration est donc interdite chez cette espèce.
- Pour son large spectre, le Chloramphénicol est un excellent antibiotique pour l'usage vétérinaire, mais son potentiel toxique chez l'homme limite son utilisation chez les animaux de boucherie à cause du problème résiduel dans la viande, le lait et les œufs. Les résidus de Chloramphénicol même à la température de cuisson.

****Thiamphénicol :**

Molécule dérivée du Chloramphénicol, ayant le même spectre, mais avec une toxicité légèrement plus faible.

5.3. Antibiotiques qui inhibent la synthèse des acides nucléiques :

Ces antibiotiques en bloquant la réplication de l'ADN, en inhibant l'action de l'ADN polymérase, ils inhibent la lecture de l'information génomique au niveau de la matrice d'ADN, perturbent donc le centre de contrôle du métabolisme cellulaire.

Ces molécules ont en général un spectre étroit, une toxicité faible, une pharmacocinétique rapide et une élimination essentiellement rénale.

5.3.1. Famille des Quinolones :

Les quinolones sont reconnues des antibiotiques bactéricides, de dernière génération très utilisées en médecine humaine particulièrement dans les infections urinaires.

Principales molécules :

Tous les dérivés sont obtenus à partir de **l'Acide Nalidixique.**

Les antibiotiques

Nous citerons les molécules connues pour l'usage vétérinaire : Flumequine, Enrofloxacin, **Danofloxacin**... (Et d'autres molécules en développement). Leur spectre bactérien assez large, ces antibactériens sont exploités en pathologie aviaire, pour lutter contre les entérobactéries et les mycoplasmes.

5.3.2. Famille des Nitrofuranes :

- Les antibiotiques de cette famille sont bactériostatiques à large spectre, mais possèdent une pharmacocinétique très complexe, ils traversent difficilement les membranes biologiques, leur administration par la voie orale est profitable, parce qu'ils ne sont pas détruits dans le tube digestif et ils sont très actifs contre les infections digestives.
- Parfaitement, conseillés chez la volaille pour leur double activité anti-infectieuse et antiparasitaire dans les affections intestinales.
- Comme ils s'opposent à la synthèse des acides nucléiques, ils sont reconnus toxiques par leur action antimitotique au niveau de la moelle osseuse.

Principales molécules :

- Nitrofurazone.
- Furazolidone.
- Furaltadone.

5.3.3. Les dérivés du Nitro-imidazole :

Principales molécules utilisées en pratique vétérinaire :

- Dimétridazole.
- Ronidazole.
- Métronidazole.

Ils ont un spectre étroit sur les aérobies, mais leur est effet bactéricide, très actifs surtout contre sur les anaérobies.

Ils sont toutefois interdits chez les espèces dont les productions sont destinées à la consommation humaine ; à cause de l'accumulation de leurs résidus dans les denrées alimentaires et le risque des effets tératogènes et cancérogènes, observés chez l'homme (pour cela, ils sont interdits chez la femme pendant la grossesse et l'allaitement et ne sont utilisés qu'en traitement de courte durée).

5.3.4. Famille des Sulfamides ou Sulfonamides :

- Les sulfamides sont des dérivés de l'Acide Para-Amino-benzoïque.
- Ils agissent exactement par la perturbation de l'Acide folique, nécessaire à la synthèse des acides nucléiques du micro-organisme.
- Ce sont des antibiotiques bactériostatiques et peu toxiques, utilisés dans les états infectieux mineurs et les formes aiguës.
- Leur action est complétée par les défenses immunitaires de l'organisme comme la phagocytose, pour ainsi l'association : **Sulfamides-Corticoïdes est une erreur à ne jamais commettre (parce que les Corticoïdes dépriment les défenses immunitaires).**
- Les Sulfamides possèdent aussi une excellente action coccidiostatique et sont exploités en pathologie aviaire comme **Anticoccidiens**.

****Sulfamides à brève durée d'action :**

Sulfamérazine — Sulfadimidine (Sulfadimérazine).

****Sulfamides semi-retard (6 à 10 heures) :**

Sulfapyridine — Sulfaméthoxazole — Sulfanilamide – Sulfadiazine.

****Sulfamides retards (10 à 24 heures),** sont des sulfamides à action digestive :

— Sulfaméthoxyypyridazine – Sulfadiméthoxine – Sulfadoxine — Sulfaguanidine

Sulfamides pratiquement pas résorbés par voie digestive.

**** Sulfamides ultra — retards (jusqu'à 60 heures) :** **Sulfadiméthoxipirazine.**

*****Trimetoprim :**

Apparenté aux Sulfamides, le Trimetoprim est beaucoup plus un anticoccidien, il constitue une excellente association avec le Sulfaméthoxazol pour donner le **Co-Trimazole**, médicament de choix en pathologie aviaire.

5.4. Les antibiotiques qui agissent au niveau de la membrane cellulaire :

Ce sont des molécules polypeptidiques qui agissent en augmentant la perméabilité de la membrane cellulaire, ils sont en général mal tolérés, aussi bien chez l'homme que chez l'animal et réservés à l'utilisation locale.

On cite parmi les principales molécules :

- **La Polytaxine**
- **La Thyrotricine**

Ces antibiotiques sont retrouvés sous forme de préparations locales (pommades...).

5.5. Autres antibiotiques à utilisation spécifique :

5.5.1. Les antituberculeux :

- **Ne sont considérés qu'en médecine humaine dans le traitement de la Tuberculose chez l'homme, ce sont des meilleurs antibiotiques actifs contre les Mycobactéries.**
- **Chez les animaux le traitement de la Tuberculose est interdit par la législation.**

On cite :

- **L'Isoniazide**
- **L'Ethambutol**
- **La Streptomycine**
- **Le PAS (acide para-amino salicylique)**
- **la Rifampicine**

5.5.2. Les antibiotiques incorporés à l'alimentation des animaux comme Additifs alimentaires :

Antibiotiques à la fois antibactériens bactéricides, à spectre étroit (bactéries à Gram positif), et anti protozoaires (anticoccidiens), utilisés exclusivement à titre d'additifs alimentaires comme facteurs de croissance et anticoccidiens.

- **Bacitracine**
- **Monensin**
- **Lasalocide**
- **Narasin**
- **Salinomycine**
- **Maduramycine**
- **Avilamycine**
- **Quinoxaline N-dioxydes**
- **Avoparcine**
- **Flavophospholipol**
- **Efrotomycine**

6. Usage des antibiotiques en médecine vétérinaire :

Les antibiotiques peuvent être utilisés de quatre façons différentes, avec des objectifs variables :

- Les antibiotiques sont tout d'abord utilisés à titre thérapeutique curatif. L'objectif majeur est d'obtenir la guérison des animaux cliniquement malades et d'éviter la mortalité. Le traitement a aussi pour effet de réduire la souffrance et de restaurer la production (lait, viande). Il réduit l'excrétion bactérienne, permettant dans certains cas d'obtenir une guérison bactériologique et lors d'infection zoonotique, il peut éviter la contamination humaine.
- Lorsqu'une infection collective et très contagieuse, elle se déclare dans un élevage avec de grands effectifs et évolue sur un mode aigu, avec suffisamment d'éléments concordants pour incriminer une (des) bactérie (s), l'ensemble du groupe d'animaux est traité. Les sujets qui sont exposés, mais ne présentent pas encore de signes cliniques (sains ou en incubation) font donc l'objet d'un traitement en même temps que ceux qui sont déjà malades.

Cette pratique est qualifiée de métaphylaxie. Elle permet de traiter les animaux soumis à la pression infectieuse alors qu'ils sont encore en incubation ou lorsque les manifestations cliniques sont très discrètes.

- Les antibiotiques peuvent, parfois, être administrés à des périodes critiques de leur vie, sur des animaux soumis à une pression de contamination régulière et bien connue, après contrôle de la nature de l'infection par des examens de laboratoire.
Dans ces conditions, on parle d'antibioprévention, car le traitement permet d'éviter totalement l'expression clinique. Cette modalité d'utilisation des antibiotiques est adaptée à une situation sanitaire donnée et doit être provisoire.
- L'antibioprophylaxie est également utilisée lors d'opérations chirurgicales pour prévenir les infections bactériennes.
- L'usage des antibiotiques dans l'aliment à titre d'additifs en vue d'améliorer la croissance a fait l'objet de nombreuses critiques. Il est très limité actuellement et a été totalement abandonné fin 2005 en Europe. Ces antibiotiques régulateurs de flore (ARF) ou antibiotiques promoteurs de croissance (AGP pour antibiotic growth promoters) sont utilisés à des doses très faibles, non curatives et sont tous des agents chimiothérapeutiques non utilisés en médecine humaine pour limiter les risques de sélection de résistance vis-à-vis de molécules d'intérêt médical majeur.

7. Utilisation des antibiotiques en tant qu'additifs alimentaires :

7.1. Définition d'un additif :

Un additif est défini selon l'Union Européenne comme étant toute substance habituellement non consommée comme aliment en soi et habituellement non utilisée comme ingrédient caractéristique dans l'alimentation, possédant ou non une valeur nutritive, et dont l'adjonction intentionnelle aux denrées alimentaires, dans un but technologique au stade de leur fabrication, transformation, traitement, conditionnement,

transport ou entreposage, a pour effet qu'elle devient elle-même ou que ses dérivés deviennent, directement ou indirectement, un composant de ces denrées alimentaires.

7.2. Les effets des additifs :

Les additifs sont ajoutés aux aliments pour animaux ou à l'eau pour remplir notamment une ou plusieurs des fonctions suivantes :

- Avoir un effet positif sur les caractéristiques des aliments pour animaux.
- Avoir un effet positif sur les caractéristiques des produits d'origine animale.
- Répondre aux besoins nutritionnels des animaux.
- Avoir un effet positif sur les conséquences environnementales de la production animale.
- Avoir un effet positif sur la production, le rendement ou le bien-être des animaux notamment en influençant la flore gastro-intestinale ou la digestibilité des aliments pour animaux.
- Avoir un effet coccidiostatique ou histomonostatique.

Après la naissance, la flore intestinale des animaux se développe, les microorganismes proviennent de la mère et de l'environnement. Cette flore va se localiser dans les différentes portions du tube digestif en fonction de l'adéquation entre les besoins des espèces bactériennes et les conditions locales.

Elle comporte à la fois une flore endogène dominante et sous-dominante fortement impliquée dans les phénomènes digestifs et une flore d'opportunité composée de bactéries saprophytes pouvant être pathogènes. Si cette flore se multiplie exagérément, cela peut provoquer des manifestations cliniques.

Mais à l'inverse, si elles se développent en bas bruit, cela affecte les performances zootechniques des animaux. Ainsi les antibiotiques exercent leur action sur la flore endogène et d'opportunité.

Par ce biais, les facteurs de croissance permettent d'amoindrir les effets négatifs dus aux déséquilibres rencontrés lors de certaines périodes critiques de l'élevage ou dus à leurs conditions de vie insalubres.

À faibles doses dans l'alimentation, ils permettent d'éviter ces déséquilibres en agissant sur les flores perturbatrices, généralement cataboliques. Par conséquent, les facteurs de croissance permettent une stimulation de l'anabolisme de l'animal.

Les avantages observés au plan nutritionnel et environnemental sont :

- L'amélioration de l'indice de consommation (IC : quantité de matière sèche consommée pour produire 1 kg de poids vif de l'animal) et de la Vitesse de croissance (GMQ : gain moyen quotidien de poids vif).

La réduction de l'excrétion de matières azotées, de phosphore et de méthane. Sur le plan quantitatif, il y a des résultats variables en termes d'amélioration de l'IC et du GMQ, mais en moyenne ils sont tous nettement positifs.

***** En pratique vétérinaire, les antibiotiques sont introduits à titre prophylactique comme additifs alimentaires, cette pratique est courante, autorisée par la réglementation, surtout en élevage intensif des volailles.**

Les antibiotiques sont incorporés à très faibles doses (10 g/kg), et il se fait à base d'antibiotiques non utilisés dans les traitements aussi bien chez l'homme que chez l'animal ; pour cela le risque d'antibiorésistance est pratiquement nul.

Les antibiotiques additifs, en aviculture, apportent une amélioration de la croissance des oiseaux avec la prévention d'un maximum d'infections, en l'occurrence, les diarrhées a étiologies diverses.

Cependant, cette pratique est interdite chez les ruminants (perturbation de la flore ruminale), le cheval et le lapin (perturbation de la flore caecale).

8. Associations d'antibiotiques :

Les antibiotiques doivent autant que possible être utilisés seuls, c'est la règle générale de la monoantibiothérapie. Toutefois on est souvent conduit en thérapeutique anti-infectieuse à associer plusieurs antibiotiques soit :

- Pour retarder l'apparition d'une antibiorésistance microbienne, mais uniquement chromosomique.
- Pour assurer une couverture antibiotique en urgence (c'est-à-dire pour élargir le spectre d'activité) devant une infection à germes inconnus lors d'infection polybactérienne ou lorsque l'on ignore la nature du germe en cause, c'est la principale raison en médecine vétérinaire.
- Afin de rechercher une synergie.
- Afin de limiter les effets indésirables, notamment la toxicité de certains antibiotiques en réduisant les doses de chacun.

Lorsqu'on associe des antibactériens, trois types de phénomènes peuvent en résulter sur le plan bactériologique :

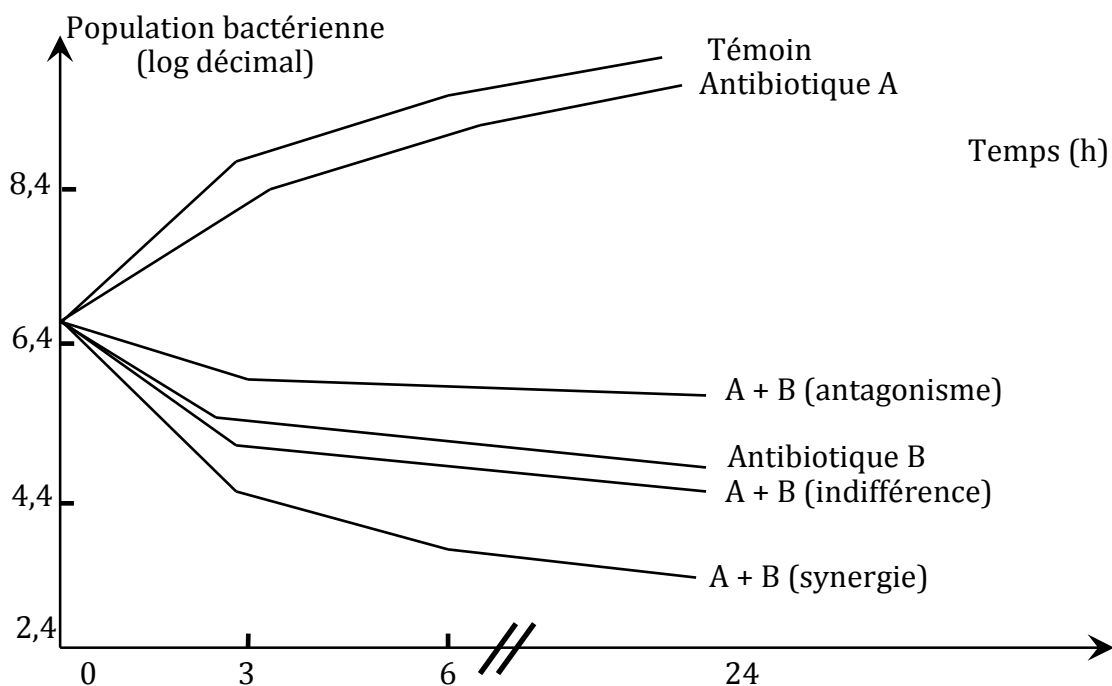
- ⇒ Un **effet additif**, égal à celui produit par l'addition des effets produits par chaque antibiotique séparément ; on parle aussi d'indifférence.
- ⇒ Un **effet synergique**, supérieur à celui produit par l'addition des effets produits par chaque antibiotique séparément.
- ⇒ Un **antagonisme**, effet défavorable inférieur à celui produit par l'addition des effets produits par chaque antibiotique séparément.

Ces associations devraient par principe rester l'exception et ne devraient en pratique jamais dépasser deux antibiotiques. Leur choix doit tenir compte :

- Des propriétés bactériologiques de chaque antibiotique pour éviter des phénomènes d'antagonisme ; sur ces propriétés ont été édictées les lois de JAWETZ (1953) :
 - ✓ **Règle 1** : les antibiotiques bactéricides actifs sur les germes en croissance (B-lactamines) présentent le plus souvent un effet antagoniste avec les antibiotiques bactériostatiques.
 - ✓ **Règle 2** : les antibiotiques bactéricides actifs sur les germes en croissance (B-lactamines) présentent le plus souvent un effet synergique ou indifférent avec les antibiotiques bactéricides actifs sur les germes en phase de repos (aminosides, polymyxines).

Les antibiotiques

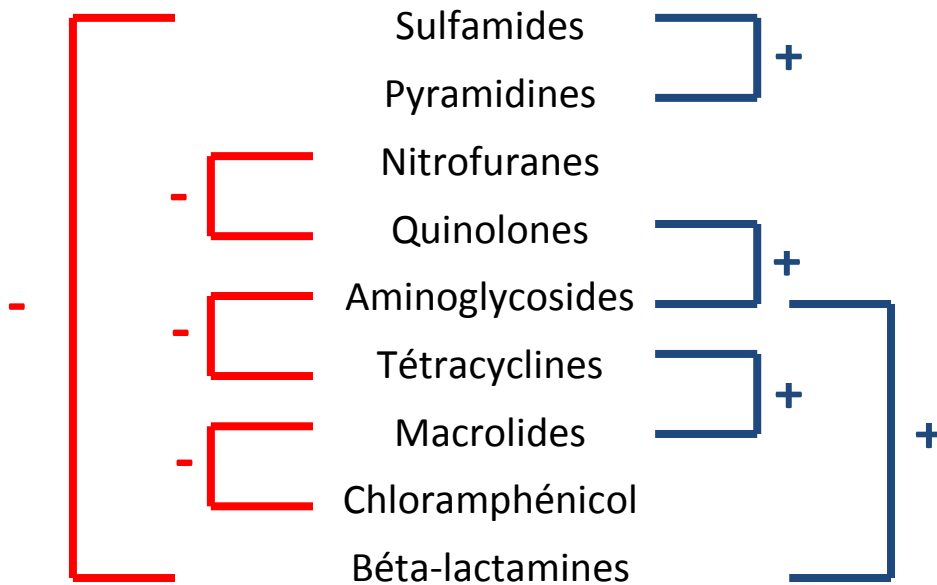
- ✓ **Règle 3** : les antibiotiques bactéricides actifs sur les germes en phase de repos présentent un effet additif ou synergique avec les antibiotiques bactériostatiques (Tétracyclines, Chloramphénicol, Macrolides, Lincosamides).
- ✓ **Règle 4** : les antibiotiques bactériostatiques présentent habituellement entre eux un effet additif.
- Des caractéristiques pharmacocinétiques de chaque antibiotique ; il est essentiel que les antibiotiques associés aient des comportements pharmacocinétiques similaires pour parvenir ensemble au site d'infection.
- Des données toxicologiques ; il faut proscrire l'association d'antibiotiques qui exercent une toxicité sur le même organe tels que les Aminosides et les Polymixines, tous deux néphrotoxiques. C'est aussi parfois en raison du risque de toxicité cumulée que l'on évite habituellement d'associer deux antibiotiques de la même famille.



Associations de deux antibiotiques : Cinétiques de bactéricidie.

Antagonismes (-)

Synergisme (+)



9. Critères de choix d'un médicament antibiotique :

Le choix d'un médicament antibiotique doit être réalisé en fonction de l'efficacité attendue du traitement et de la nécessité de réduire au minimum la sélection de résistance aux antibiotiques.

Ce choix est réalisé sur la base :

- De l'expérience clinique du vétérinaire et de sa connaissance des spécificités de la production.
- Des antécédents épidémiologiques de l'unité d'élevage, en ce qui concerne plus particulièrement les profils de sensibilité — résistance antimicrobienne des agents pathogènes en cause. Idéalement, les profils antimicrobiens devraient être établis avant le début du traitement.
- Du spectre d'activité antimicrobienne à l'égard des agents pathogènes considérés et du ciblage de microorganismes spécifiques.
- De la disponibilité de l'antibiotique au site infectieux.

En cas d'échec du traitement antibiotique de première intention ou en cas de rechute, le médicament antibiotique de second recours devrait être déterminé en fonction :

- Des résultats d'analyses microbiologiques.
- De la voie d'administration appropriée.
- Des résultats du traitement initial.
- De la pharmacocinétique/distribution tissulaire connue de manière à s'assurer que le médicament vétérinaire antibiotique sélectionné agit sur le foyer d'infection.
- Des schémas de posologie optimisés.
- Du pronostic.

- De la capacité de sélection de bactéries résistantes.

10. Règles d'utilisation des antibiotiques :

Le bon emploi des antibiotiques pour éviter notamment le développement des résistances suppose le respect de quelques règles essentielles :

- ⇒ **Frapper vite** : car plus le nombre de bactéries est faible, plus l'antibiotique pourra les détruire rapidement et facilement et plus le risque d'apparition d'antibiorésistance est réduit.
- ⇒ **Frapper fort** : pour réduire les risques de sélection des germes les moins sensibles et donc de développement d'antibiorésistances. On administre parfois pour cette raison en début de traitement, pendant les 12 ou 24 premières heures une dose d'attaque, c'est-à-dire une dose double de la dose fixée ultérieurement, la « dose d'entretien ».
- ⇒ **Frapper longtemps** : pour empêcher le réveil d'une infection incomplètement éliminée. Le traitement d'une infection générale facilement accessible par l'antibiotique sera d'une durée minimale comprise entre 3 et 7 jours. Un traitement avec un antibiotique bactériostatique (5 à 7 jours) doit en principe être plus long qu'avec un antibiotique bactéricide (3 à 5 jours). Dans le cas d'infections localisées difficiles à atteindre (infection cutanée ou osseuse), les traitements sont beaucoup plus longs encore, de 15 à 1 mois, voire d'avantage.

11. Mesure de l'activité antibactérienne :

La grandeur de référence pour apprécier l'activité antibactérienne d'un antibiotique sur une bactérie est la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice). Elle se détermine in vitro.

11.1. Concentration Minimale Inhibitrice :

C'est la plus faible concentration d'une gamme de dilutions d'antibiotiques capable d'inhiber toute croissance bactérienne visible à l'œil nu après 18 heures d'incubation à 34 — 35 °C. C'est une observation in vitro définie par l'apparition d'une croissance objectivée par une opalescence, dans des conditions standardisées, mais arbitraires, sans lien avec les conditions réelles dans les tissus infectés ; c'est ailleurs une donnée statique, relevée à un moment précis, en point fixe, après 18 heures d'incubation.

Dans une même espèce bactérienne, toutes les souches n'ont pas la même sensibilité à un antibiotique donné.

La détermination de la CMI peut être effectuée par deux groupes par deux groupes de méthodes, par dilution ou par diffusion.

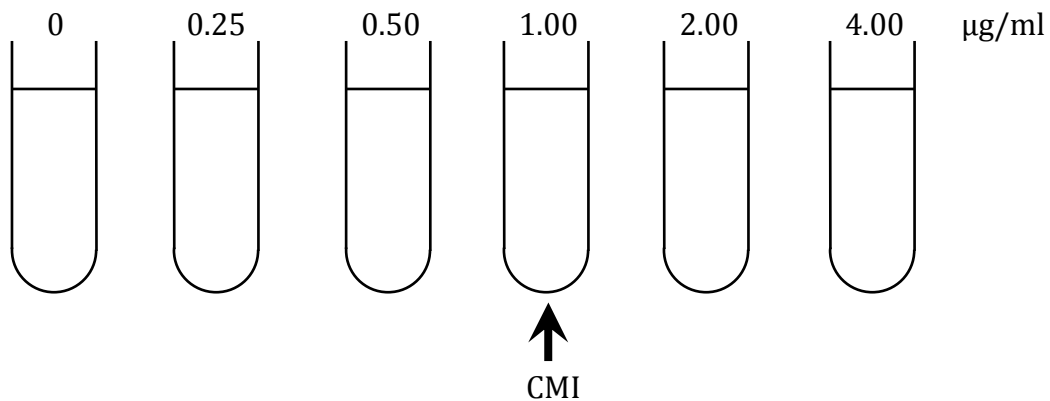
******Détermination de la CMI par dilution :**

C'est la méthode de référence. Elle s'opère soit en milieu solide, soit en milieu liquide (macro ou micro dilution).

En milieu liquide, on ensemence un bouillon de Muller-Hinton avec une concentration connue de la souche bactérienne étudiée. On prépare une série de dilutions d'un

Les antibiotiques

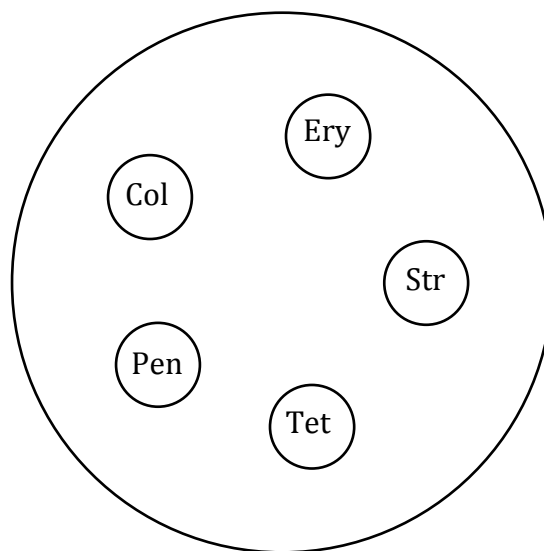
antibiotique donné que l'on ajoute dans différents tubes. Après mise en culture à 35 °C pendant 18 heures, la CMI correspond à la plus faible concentration de l'antibiotique qui produit une inhibition complète de la croissance visible (ne se traduisant pas par une opalescence visible à l'œil nu).



Détermination de la CMI par dilution.

****Détermination de la CMI par diffusion sur gélose :

Après ensemencement de la souche bactérienne en boîte de Pétri, on dépose des papiers buvards imprégnés d'une quantité connue d'antibiotiques. Après 16 — 24 heures d'incubation à 37 °C, on mesure les diamètres des zones d'inhibition (zones claires) autour des disques de papier. On en déduit la CMI des antibiotiques testés à partir des courbes de concordance établies entre les CMI déterminées expérimentalement pour un grand nombre de souches et les diamètres d'inhibition correspondants. L'avantage de cette méthode dite de disques est sa simplicité.



Détermination de la CMI par diffusion en gélose.

11.2. Concentration Minimale bactéricide : CMB

Elle correspond à la plus faible concentration d'antibiotique capable de réduire de 99,99 % la population bactérienne initiale après 24 heures, autrement dit capable de donner un taux de survivants inférieur ou égal à 0.01 % de la colonie initiale (une bactérie pour 10000ensemencées). Elle est habituellement déterminée en milieu liquide. Après mise en culture de la souche en présence d'antibiotique en milieu liquide pour la détermination, les bactéries sont dénombrées dans les tubes qui ont montré une inhibition de croissance (tubes transparents).

12.L'antibio — résistance bactérienne :

12.1. Définition de la résistance :

La capacité d'adaptation d'une bactérie dans un milieu contenant des agents chimiques néfastes pour elle est connue depuis longtemps. La résistance aux antibiotiques peut être définie selon différents points de vue :

- Pour le clinicien, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si le traitement n'est pas efficace (on ne peut plus l'éradiquer par l'antibiothérapie).
- Pour le pharmacologue, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si les concentrations atteintes au site d'action sont inférieures à la concentration minimale inhibitrice.
- Pour le microbiologiste, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle dispose d'un mécanisme de résistance augmentant la valeur de la concentration minimale inhibitrice.
- Pour l'épidémiologiste, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle a une concentration minimale inhibitrice significativement différente de celles de la population normale.

Ce phénomène de résistance peut être mis en évidence, in vitro, par la croissance du germe en présence de concentrations d'antibiotiques pouvant être atteintes en thérapeutique.

12.2. Modalités d'acquisition et de transmission de la résistance :

Pour résister, la bactérie a développé quatre stratégies principales pour empêcher l'interaction entre l'antibiotique et la cible bactérienne.

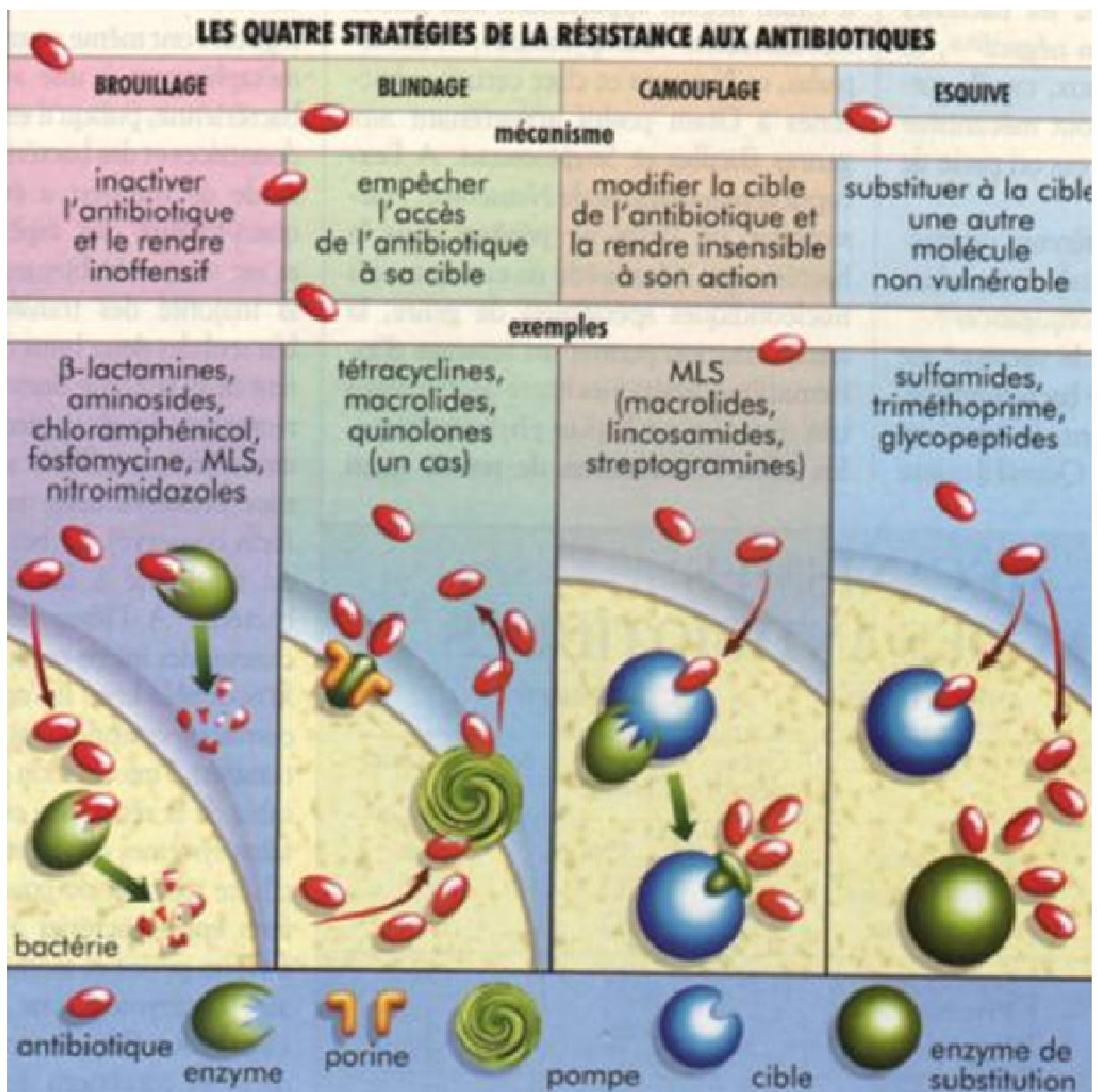
- ✓ **Brouillage** : il s'agit du mécanisme le plus répandu dans la nature. La bactérie synthétise une enzyme qui modifie l'antibiotique et le rend inoffensif. L'inactivation peut être intracellulaire, dans le cas des antibiotiques dont les cibles sont cytoplasmiques (par exemple : les aminosides).
En revanche, les bêtalactamines visent des cibles extracellulaires, et doivent donc être inactivées avant leur contact avec la cellule. Des enzymes appropriées appelées bêtalactamases sont excrétées dans le milieu de culture (bactéries à Gram positif : staphylocoques) ou dans l'espace péri plasmique (bactéries à Gram négatif) et interceptent l'antibiotique avant même qu'il n'atteigne sa cible.
- ✓ **Camouflage** : la bactérie modifie la cible de l'antibiotique pour la rendre insensible à son action. Il en est ainsi de la résistance aux macrolides chez les bactéries à Gram positif. Par exemple, la cible de l'érythromycine est l'ARN ribosomal 23S. Dans ce cas, les bactéries

Les antibiotiques

synthétisent une méthylase qui modifie cet ARN du ribosome bactérien. L'antibiotique n'a plus d'affinité pour le ribosome ainsi modifié.

- ✓ **Blindage** : il s'agit d'empêcher l'accès de l'antibiotique à sa cible. Pour cela, la bactérie peut rétrécir ou fermer les canaux qui rendent la membrane perméable ou synthétiser une pompe membranaire (pompe d'efflux) qui refoule l'antibiotique hors de la bactérie. Sa concentration intracellulaire restera insuffisante pour être toxique. C'est le cas, par exemple, de la résistance à la tétracycline.
- ✓ **Esquive** : la bactérie substitue à la cible une autre molécule, non vulnérable. Elle met en place une dérivation métabolique. Deux molécules différentes (l'une sensible, l'autre non) possédant une même fonction coexistent alors dans une même bactérie. Il importe que le phénotype résistant domine le phénotype sensible pour que la résistance soit observée (cas de la résistance aux Sulfamides, Triméthoprime...)

Les quatre stratégies de la résistance aux antibiotiques



On distingue la résistance naturelle ou intrinsèque et la résistance acquise.

La première est présente dans toutes les souches de l'espèce considérée et préexiste à l'usage des antibiotiques. Elle constitue une caractéristique propre à l'espèce et délimite le spectre d'activité des antibiotiques. En revanche, la résistance acquise n'est présente que chez quelques souches d'une espèce normalement sensible et apparaît à la suite de l'utilisation des antibiotiques.

Sur le plan génétique, deux mécanismes ont été identifiés :

- Soit une mutation génétique survient sur le chromosome bactérien en présence répétée avec des antibiotiques ; dans ce cas, la résistance est transmise uniquement à la descendance (transmission verticale).
- Soit la bactérie acquiert une information génétique provenant d'une autre bactérie déjà résistante via des plasmides ou des transposons ; dans ce cas, la résistance se transmet aussi d'une bactérie à l'autre (transmission horizontal) et d'une espèce à l'autre.

Références bibliographiques :

- VADEMECUM DU VETERINAIRE (15^{ème} edd. 1988) FONTAINE.M et Col.
- MALADIES DBS BOVINS (4^{ème} edd. 2008) J.M GOURREAU et F. BENDALI.
- MANUEL VETERINAIRE MERCK (2^{ème} edd 2002) HAROLDE - AMSTUZ et Col.
- ATLAS DE PHARMACOLOGIE (2^{ème} edd. 1999) H. LULLMAN- K.MOHR- A.ZDEGLER
- LES ANTIBIOTIQUES - Cours de l'ENV ALFORT Chaire de Pharmaco-Toxicologie.
- Cours de Pharmacologie Master. Dr Zeguilet.N 2010 (Département vétérinaire — Université de Constantine).
- Cours de Pharmacologie Dr. 3^{ème} année Dr. Bensegueni-Tounsi. 2006 (Département vétérinaire Université de Constantine)